

VU Research Portal

Hypertension in Childhood Obesity Who, What, Why?

Wirix, A.J.G.

2016

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Wirix, A. J. G. (2016). *Hypertension in Childhood Obesity Who, What, Why?* [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Samenvatting

Overgewicht en obesitas bij kinderen is een steeds groter wordend probleem. Eén van de gevolgen ervan is het ontstaan van hypertensie (een te hoge bloeddruk). Doordat meer en meer kinderen overgewicht hebben komt ook hypertensie steeds vaker voor: van de kinderen met overgewicht hebben er tussen de 4 en 14% hypertensie; van de kinderen met obesitas gaat het om 11 tot 33%, ten opzichte van 1 tot 4% bij kinderen zonder overgewicht. Onbehandelde hypertensie tijdens de jeugd kan grote gevolgen hebben. Ten eerste kan hypertensie op kinderleeftijd leiden tot aderverkalking op jong - volwassen leeftijd, wat kan leiden tot hart- en vaatziekten en nierschade. Ten tweede hebben zowel obesitas als hypertensie de neiging om vanuit de jeugd aan te houden tot op volwassen leeftijd en dus zal, wanneer hypertensie bij kinderen steeds vaker voorkomt, ook de prevalentie van hypertensie onder volwassenen stijgen. Daarom is het van belang om hypertensie tijdig, dat wil zeggen in de jeugd, op te sporen en te behandelen.

Dit proefschrift presenteert een onderzoek naar hypertensie bij kinderen met overgewicht en obesitas, de pathofysiologie, gevolgen, en het huidige proces van screenen, diagnosticeren en behandeling.

Pathofysiologie van hypertensie in kinderen met overgewicht en obesitas

De oorzaken van hypertensie bij kinderen met overgewicht en obesitas zijn grotendeels nog onduidelijk. Het is echter belangrijk meer inzicht in de pathofysiologie van hypertensie te krijgen om zo de opsporing en behandeling van hypertensie gerichter en doeltreffender te maken. Als een eerste stap in het creëren van meer inzicht hebben wij daarom in **hoofdstuk 2** in een systematisch literatuuronderzoek de factoren beschreven die mogelijk een rol spelen in de ontwikkeling van hypertensie bij kinderen met overgewicht en obesitas. Zo zijn er studies die suggereren dat er een rol is voor endocriene

determinanten zoals het renine-angiotensine-aldosteron systeem (RAAS), corticosteroïden en adiponectine. Ook hyperactiviteit van het sympathisch zenuwstelsel en natriumretentie lijken van invloed te zijn op de ontwikkeling van hoge bloeddruk bij obese kinderen, evenals oxidatieve stress, inflammatie en endotheel dysfunctie. Andere factoren die mogelijk van invloed zijn: diverse genetische factoren, geboortegewicht, veranderde slaappatronen en hyperurikemie, een overmaat aan urinezuur in het bloed.

De rol van bovengenoemde factoren in de pathofysiologie van hypertensie bij kinderen met overgewicht en obesitas is complex omdat de factoren vaak niet onafhankelijk geassocieerd zijn met hypertensie, maar op elkaar inwerken op meerdere niveaus. Daarnaast is het, doordat de meeste studies van cross-sectionele aard zijn (d.w.z. enkel een momentopname weergeven), moeilijk onderscheid te maken tussen oorzaak en gevolg. Om deze reden bevelen wij meer *longitudinale studies* aan, studies waarin een cohort kinderen voor langere tijd gevolgd wordt, om inzicht te krijgen in de complexe mechanismen achter de ontwikkeling van hoge bloeddruk bij kinderen met overgewicht en obesitas.

Verscheidene studies suggereren een rol is voor cortisol in de ontwikkeling van hypertensie in kinderen met overgewicht en obesitas. Om dit te onderzoeken hebben wij in **hoofdstuk 3** urine- (n=180) en speekselmonsters (n=126) verzameld van kinderen met en zonder overgewicht en kinderen met en zonder hypertensie, in de leeftijd 5–17 jaar. Cortisol en cortison werden bepaald in urine- en speekselmonsters. Kinderen met overgewicht hadden significant hogere urine cortisol en cortison waarden dan kinderen zonder overgewicht, hetgeen wijst op een toegenomen activiteit van de hypothalamus-hypofyse-bijnier (HPA)-as. Kinderen met overgewicht hadden ook een hogere urine cortisol/cortison ratio dan kinderen zonder overgewicht,

wat duidt op een verlaagde activiteit van 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase-2 (11 β -HSD2), het enzym wat actief cortisol omzet in inactief cortison. Echter, wij hebben geen indicatie gevonden dat cortisol een rol zou kunnen spelen in het ontstaan van hypertensie in overgewicht en obesitas, aangezien in ons onderzoek geen significante verschillen waren in cortisol parameters tussen kinderen met en zonder hypertensie en overgewicht.

Prevalentie van hypertensie in Nederlandse kinderen met overgewicht en obesitas

De Richtlijn Overgewicht voor de Jeugdgezondheidszorg adviseert om kinderen met overgewicht vanaf 5 jaar te screenen op hypertensie om hart- en vaatziekten en nierschade op latere leeftijd te voorkomen. In **hoofdstuk 4** hebben wij de prevalentie van hypertensie in kinderen met overgewicht en obesitas onderzocht aan de hand van verschillende manieren om te bloeddruk te beoordelen.

De prevalentie van hypertensie is afhankelijk van de definities en criteria die gebruikt worden voor het interpreteren van de bloeddruk, dat wil zeggen hoeveel metingen er gedaan worden en welke waarde (de gemiddelde of de laagste) er wordt vergeleken met de afkapwaarden. Wij hebben bij een groep kinderen met overgewicht (n=969) en zonder overgewicht (n=438) van de leeftijd 5-17 jaar per kind driemaal de bloeddruk gemeten en alle kinderen met een te hoge bloeddrukmeting teruggevraagd voor een tweede bezoek en opnieuw driemaal de bloeddruk gemeten. Vervolgens hebben wij drie classificatiemethoden voor het bepalen van hypertensie vergeleken.

1) Gebaseerd op alleen de *eerste bloeddrukmeting* konden 33% van de kinderen met overgewicht en 21% van de kinderen zonder overgewicht worden geclassificeerd als een te hoge bloeddruk hebbend. 2) Gebaseerd op het *gemiddelde van de eerste twee metingen* kon deze classificatie worden

toegepast op 26% van de kinderen met overgewicht en op 14% van de controlegroep. 3) Gebaseerd op de *laagste waarde van drie metingen* hadden, tijdens een eerste bezoek, 12% van de kinderen met overgewicht en 5% van de kinderen zonder overgewicht de classificatie van een te hoge bloeddruk, terwijl bij een tweede bezoek dit nog enkel neerkwam op 4% van de kinderen met overgewicht en geen van de kinderen zonder overgewicht.

Volgens ons is de derde methode van meten de meest accurate omdat een bloeddruk gemakkelijk kan stijgen door omstandigheden, e.g. opwinding, stress of ziekte, maar onder normale omstandigheden niet snel zal dalen onder zijn normale waarde. Daarom veronderstellen wij dat het nemen van de laagste waarde de beste benadering is van de daadwerkelijke bloeddruk.

Door deze strengere definitie van een te hoge bloeddruk was de prevalentie die ons onderzoek heeft gevonden lager dan verwacht op basis van de internationale literatuur. Ondanks de relatief lage prevalentie *bevelen wij echter wel aan om de bloeddruk bij alle kinderen met overgewicht te blijven meten* omdat met deze geringe investering eventuele latere hart- en vaatziekten en nierschade bij deze kinderen kunnen worden opgespoord en mogelijk voorkomen worden.

Screenen, diagnosticeren en behandeling van hypertensie in kinderen met obesitas

Hypertensie bij kinderen als gevolg van overgewicht heeft wellicht een andere benadering nodig dan hypertensie als gevolg van een andere onderliggende oorzaak, zoals bijvoorbeeld een nieraandoening. In **hoofdstuk 5** hebben wij het huidige internationale beleid van kinder nefrologen omtrent screenen, diagnosticeren en behandeling van hypertensie bij kinderen met obesitas geïnventariseerd middels een online vragenlijst. Alhoewel bijna alle respondenten van mening waren dat obese kinderen gescreend zouden

moeten worden op hypertensie, gebeurde dat momenteel in slechts 56% van de deelnemende landen. De meerderheid van de respondenten (88%) gebruikte voor het stellen van de diagnose hypertensie een 24-uurs ambulatoire bloeddrukmeting. Het gebruik van diagnostische testen om bepaalde oorzaken of gevolgen van hypertensie uit te sluiten varieerde: met name het gebruik van plasma renine/aldosteron, urine natrium/kalium, en het gebruik van een DMSA scan. Van de respondenten prefereerde 45% om de behandeling van hypertensie in obese kinderen te beginnen met een leefstijl programma, 2% met antihypertensiva, en 40% met beide. Voor 73% van de respondenten waren ACE-remmers of angiotensine-receptor blokkers eerste-keus-medicatie.

Het beleid omtrent screenen, diagnosticeren en behandeling van hypertensie in kinderen met obesitas varieerde. De verschillen in beleid onderstrepen het belang van *meer onderzoek* en de *ontwikkeling van een internationale richtlijn* voor het screenen, diagnosticeren en behandelen van hypertensie bij kinderen met obesitas.

Screenen op nierschade in kinderen met overgewicht en obesitas en hypertensie

Onbehandelde hypertensie kan leiden tot nierschade. Om te evalueren of nierschade aanwezig was bij kinderen met overgewicht of obesitas en hypertensie, hebben wij in **hoofdstuk 6** urinemonsters (n=180) verzameld van kinderen met overgewicht met en zonder hypertensie en van kinderen zonder overgewicht, in de leeftijd 5–17 jaar. Ook hebben wij geëvalueerd of ‘neutrofiële gelatinase-geassocieerde lipocaline’ (NGAL) een geschikte marker is voor chronische nierschade bij kinderen. NGAL is een relatief nieuwe marker die voornamelijk gebruikt wordt voor het aantonen van acute nierschade en die ook veelbelovend lijkt voor het aantonen van chronische nierschade.

Naast NGAL werd urine geanalyseerd op microalbumine, eveneens een maat voor nierschade.

Onze studie vond geen verschillen in urine NGAL waarden en microalbuminurie tussen de drie studiegroepen en heeft geen bewijs gevonden voor de aanwezigheid van nierschade bij kinderen met overgewicht en hypertensie. Omdat er in onze studie geen nierschade aantoonbaar was konden we geen uitspraak doen over de bruikbaarheid van NGAL als marker voor chronische nierschade bij kinderen met overgewicht en hypertensie.

Conclusie

De prevalentie van hypertensie bij kinderen met overgewicht en obesitas was lager dan verwacht door het gebruik van een strengere, en meer accurate definitie van hypertensie. Desalniettemin adviseren wij om de bloeddruk te meten bij kinderen met overgewicht en obesitas, ter preventie van de gevolgen van onbehandelde hypertensie. Nierschade, één van de mogelijke gevolgen van hypertensie, was in onze studie overigens nog niet aantoonbaar. Om meer inzicht te krijgen in het ontstaan van nierschade bij kinderen met overgewicht of obesitas en hypertensie is het nodig om deze groep kinderen langere tijd te volgen. Tevens zijn langlopende studies nodig om meer duidelijkheid te krijgen over de oorzaken van het ontstaan van hypertensie bij kinderen met overgewicht en obesitas en zo opsporing en behandeling gericht en efficiënter te kunnen maken.